

Алексеев Б.Я., Калпинский А.С.

Рак **почки** (РП) – одно из наиболее **распространенных** онкоурологических заболеваний. Около 210 тыс. новых случаев РП диагностируется в мире ежегодно, что в структуре онкологической заболеваемости составляет примерно 2% [1].

В 2007 году в России выявлено 16770 больных со злокачественными новообразованиями **почки**, что составило 4,13% у мужчин и 2,87% у женщин среди всех злокачественных новообразований. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России РП устойчиво занимает третье место после **рака** предстательной и щитовидной железы (35,83 %). Ежегодно в России от РП умирает более 8 тыс. человек. Стандарты за ванный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями **почки** – 8,09 на 100 тыс. населения [2].

Рост заболеваемости РП частично обусловлен как улучшением диагностики на основе современных инструментальных исследований, таких как трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ), магнитно–резонансная томография (МРТ), так и ростом истинной заболеваемости РП. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании.

РП относится к агрессивным и непредсказуемым в своем течении злокачественным опухолям. При первичном обращении у 25–30% больных имеются отдаленные метастазы, а после хирургического лечения больных с локализованной и местнораспространенной стадиями заболевания вероятность возникновения рецидива и метастазов составляет 20–30% [1,3]. Наиболее часто метастатические очаги обнаруживают в легких (55%), лимфатических узлах (34%), костях (32%), печени (32%), надпочечниках (19%), контралатеральной **почке** (11%) и головном мозге (5,7%) [4].

Показатели общей выживаемости больных диссеминированным РП также разочаровывают: медиана общей выживаемости не превышает 13 месяцев, 5–летняя выживаемость – не более 5%, поэтому проблема лечения данной группы больных крайне актуальна [1,3].

Хирургическое вмешательство – единственный эффективный метод лечения РП, позволяющий излечить большинство больных на ранних стадиях заболевания [5].

Злокачественные опухоли **почки** нечувствительны к химиотерапии и гормонотерапии, что обусловлено наличием гена множественной лекарственной устойчивости РП. Несмотря на наличие эстрогеновых рецепторов в почечно–клеточных опухолях, использование гормональных препаратов не приводило к улучшению результатов лечения. Общий ответ на гормональную и химиотерапию составляет менее 5% [5,6].

Лучевая **терапия** используется только у больных РП с нерезектабельными метастазами в головной мозг или костными метастазами, не отвечающими на другие консервативные методы лечения. Лучевая **терапия** костных метастазов позволяет значительно снизить болевой синдром и улучшить качество жизни больных [5].

На протяжении двух последних десятилетий неспецифическая иммунотерапия прочно занимала ведущие позиции в лечении метастатического РП. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения препаратов интерферона–2 и интерлейкина–2, как в монорежиме или в сочетании друг с другом, так и в комбинации с различными химио– и гормонопрепаратами. Сум марный ответ на иммунотерапию колеблется от 10 до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, ремиссии непродолжительные, а частота побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, иммунотерапия цитокинами эффективна не более чем у 20% больных [6,7].

Во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние целого ряда прогностических параметров на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных РП. В 1999 г. R. Motzer и соавт. на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью 670 больных диссеминированным РП, наблюдавшихся в Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC) с 1975 по 1996 г. **Неблагоприятными прогностическими факторами** являлись: соматический статус по шкале Карнофского < 80%, повышение более чем в 1,5 раза выше нормы уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина < 13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии. Эти факторы риска использовали для распределения пациентов в три прогностические группы: группа благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группу с умеренным прогнозом (1 или 2 фактора), группа плохого прогноза (3 и более факторов риска). При анализе выживаемости в каждой прогностической группе медиана выживаемости для больных с благоприятным, умеренным и плохим прогнозом, получавших иммунотерапию, составляла 26, 12 и 6 месяцев соответственно [8].

В 2002 году этот же автор усовершенствовал данную прогностическую модель и продемонстрировал ее эффективность в отношении 463 больных **распространенным** РП в качестве первой линии системной **терапии**. Медиана выживаемости больных в группах плохого, умеренного и благоприятного прогноза составила 5, 14 и 30 месяцев соответственно [9].

Отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированного РП послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов.

РП встречается в виде двух форм – наследственной и ненаследственной (спорадической). Возникновение спорадического РП в 65% связано с биаллельной инактивацией опухоль–супрессорного гена von Hippel–Lin dau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования [10].

Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухоль–супрессорного VHL гена, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную **терапевтическую** цель при **распространенном** ПКР [10,11].

В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α – Hypoxia-Inducible Factor- α) связывается с белком–продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- α по протеосомному пути. При мутации гена VHL HIF- α аккумулируется и активизирует транскрипцию элементов, индуцированных гипоксией, и приводит к гиперэкспрессии сосудисто–эндотелиального фактора роста (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного фактора роста (PDGF – Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующего фактора роста α и β (TGF- α и β –transforming growth factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли развиваться и дальше [10,11].

Прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического РП, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза: **сунитиниб (Сутент)**, сорафениб, темсиролимус, бевацизумаб и другие. Основным патогенетическим механизмом всех этих препаратов является антиангиогенный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли [5].

В 2007 году для лечения метастатического РП в России зарегистрирован **таргетный** препарат **Сутент (сунитиниб)**. **Сунитиниб** – таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании.

Сунитиниб продемонстрировал эффективность в двух последовательных многоцентровых исследованиях 2 фазы у пациентов с метастатическим РП, не получивших эффекта от **терапии** цитокинами (интерферон- α 2 и интерлейкин-2) (табл. 1). Дизайн обоих исследований 2-й фазы был идентичный: включали больных метастатическим РП, спродигировавших после первой линии цитокиновой иммунотерапии с наличием измеряемых очагов, соматический статус по шкале ECOG 0 или 1 (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group). **Сунитиниб** назначали циклами по 6 недель (50 мг перорально, 1 раз в сутки): 4 недели лечения с последующим 2-недельным перерывом до прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения участия в исследовании по желанию пациента [12,13].

В первое исследование II фазы было включено 63 больных преимущественно со светлоклеточным метастатическим РП (87%). Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 8,7 месяцев, в то время как медиана общей выживаемости – 16,4 месяцев. У 25 из 63 пациентов (40%) зарегистрирован частичный ответ, у 17 больных (27%) зафиксирована стабилизация заболевания более 3 месяцев. Неблагоприятные явления 3 и 4 степени токсичности, связанные с лечением, чаще всего включали: нейтропению (13%), слабость (11%), диарею (3%), тошноту (3%) и стоматит (2%) [12].

Во второе исследование II фазы включили 106 больных со светлоклеточным метастатическим РП, перенесших предшествующую нефрэктомия. На основании прогностической модели MSKCC было включено 58, 39 и 4% больных с благоприятным, умеренным и плохим прогнозом соответственно. У 55 и 45% больных соматический статус по шкале ECOG соответствовал 0 и 1 соответственно. Частичный ответ зарегистрирован у 36 (34%) из 105 больных, и у 30 больных (29%) зафиксирована стабилизация заболевания более 3 месяцев. Токсические явления со степенью токсичности >3 , связанные с лечением, включали нейтропению (16%), слабость (11%), кожные реакции на конечностях (7%), гипертензию (6%), стоматит (5%), диарею (3%) и в 2,4% случаев снижение фракции выброса левого желудочка [13].

По обновленным данным, во втором исследовании II фазы безрецидивная выживаемость составила 8,8 месяцев и медиана общей выживаемости – 23,9 месяца. 38 больных живы при медиане наблюдения 30 месяцев. По данным независимого центрального пересмотра данных, частота объективных ответов составила 33% [14].

После получения этих обнадеживающих данных было инициировано международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее **сунитиниб** с интерфероном- α (ИНФ- α) в качестве первой линии лечения у 750 больных метастатическим РП. Дизайн исследования включал наличие гистологически подтвержденного светлоклеточного РП, измеряемых очагов, соматический статус по шкале ECOG 0 или 1, отсутствие предшествующей системной терапии. В исследование включали преимущественно больных с благоприятным и промежуточным прогнозом на основании прогностической модели MSKCC. Группы были сбалансированы по основным демографическим и прогностическим критериям. Пациентов рандомизировали 1:1, по 375 человек в каждую лечебную группу, режим дозирования **сунитиниба** 50 мг

ежедневно в течение 4 недель, затем перерыв – 2 недели или ИНФ- α подкожно 3 раза в неделю в дозе 3 млн. ЕД на первой неделе, 6 млн. ЕД на второй неделе и 9 млн. ЕД впоследствии [15].

Медиана безрецидивной выживаемости оказалась существенно более продолжительной для больных, принимавших сунитиниб (11 месяцев), чем для тех, кто принимал ИНФ- α (5,1 месяцев), $p < 0,000001$. Сунитиниб продемонстрировал значительное преимущество во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана безрецидивной выживаемости для больных, принимавших сунитиниб, составила 14,9 месяцев против 8,4 месяцев в группе ИНФ- α . В группе промежуточного и плохого прогноза медиана безрецидивной выживаемости была также более продолжительной в группе больных, принимавших сунитиниб, чем у пациентов, получавших ИНФ- α (10,8 мес. против 3,8 мес. и 3,9 мес. против 1,2 мес., соответственно) [15–17].

Окончательный анализ общей выживаемости продемонстрировал, что медиана общей выживаемости в группе сунитиниба составила более 2-х лет (26,4 мес.), по сравнению с 21,8 мес. в группе принимавших ИНФ- α ($p = 0,051$). Медиана общей выживаемости после цензурирования больных, перешедших из группы интерферона- α в группу сунитиниба, составила 26,4 мес. для леченных сунитинибом и 20 мес. для больных, принимавших интерферон- α ($p = 0,0362$) [16,17].

Согласно двум исследовательским и независимой центральной оценкам объективный ответ статистически значимо ($p < 0,000001$) был выше в группе сунитиниба (39%), чем в группе ИНФ- α (8%) (табл. 2). Независимая оценка зафиксировала частичный ответ у 143 пациентов (39%), получавших сунитиниб, и у 29 пациентов (8%), получавших ИНФ- α . Стабилизация заболевания наблюдалась у 146 пациентов (40%), получавших сунитиниб, и у 165 пациентов (48%), получавших ИНФ- α [16,17].

Наиболее часто сообщаемые негематологические побочные эффекты всех степеней в клиническом исследовании III фазы включали диарею, утомляемость, тошноту, изменения ротовой полости, рвоту, гипертонию и ладонно-подошвенный синдром. Наиболее клинически значимые негематологические побочные эффекты 3 и 4 степени тяжести выявлялись более часто в группе сунитиниба, чем в группе пациентов, получавших ИНФ- α ($p < 0,05$), и были представлены гипертонией (8%), диареей (5%), ладонно-подошвенным синдромом (5%) и рвотой (4%), однако утомляемость 3 и 4 степени тяжести была более выражена в группе больных, получавших ИНФ- α , чем сунитиниб (12% против 7%, $p < 0,05$). К наиболее часто сообщаемым гематологическим побочным эффектам 3 и 4 степени тяжести относили лейкопению (5% против 2%), нейтропению (12% против 7%) и тромбоцитопению (8% против 0%), которые значительно чаще встречались в группе сунитиниба, чем в группе пациентов, получавших ИНФ- α ($p < 0,05$). Прекращение лечения в связи с возникновением побочных эффектов в большей степени встречалось в группе больных, принимавших ИНФ- α (23%), в сравнении с сунитинибом (16%) [16].

Следует отметить, что общая частота зарегистрированных побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести относительно низка и составляет не более 10%, а большинство побочных эффектов обратимы и не заканчиваются прекращением приема сунитиниба. При необходимости нежелательные явления могут быть купированы подбором дозы или перерывом в приеме препарата. Су ни тиниб обладает важным преимуществом по сравнению с другими ингибиторами тирозинкиназ: препарат выпускается в трех различных дозировках (50 мг, 37,5 мг, 25 мг), что предоставляет врачу возможность гибко регулировать дозу в зависимости от выраженности токсических проявлений.

В настоящее время исследование препарата продолжается в качестве адъювантного лечения в двух крупных исследованиях по изучению безрецидивной выживаемости больных, принимавших сунитиниб, сорафениб или плацебо (*ASSURE*) и по использованию сунитиниба или плацебо у пациентов высокого риска с T3, T4 или N+ заболеванием (*S-TRAC*). Кроме того, планируется изучение роли сунитиниба у больных с несветлоклеточным вариантом опухоли почки и сочетание с другими **таргетными** или химиотерапевтическими препаратами.

Заключение. Данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований, изучавших Сутент (сунитиниб) в качестве первой и второй линии лечения на большой когорте больных метастатическим РП, показали его высокую эффективность при низкой частоте зарегистрированных побочных эффектов. В настоящее время Сутент является безопасным и эффективным препаратом для лечения больных метастатическим РП благоприятного и промежуточного прогноза и может быть рекомендован как препарат выбора у данной группы пациентов.

Автор	Дизайн	Препарат	Число больных	Объект. ответ (%)	Выживаем. без прогрессир. (мес.)	Общая выживаем. (мес.)
Motzer (2006, 2007) [12,13,14]	2 фаза	Сунитиниб	63	40	8,7	16,4
			106	34	8,8	23,9
Motzer (2007) [15,16,17]	3 фаза, рандомиз.	Сунитиниб	375	31 *	11 *	26,4
		Интерферон-α	375	6	5,1	21,8

Примечания: *p<0,001

Ответ (RECIST)	Число больных (%)	
	Сунитиниб (n=365)	Интерферон-α (n=346)
Объективный ответ	143 (39)	29 (8)
95%-й доверительный интервал	(34-44)	(6-12)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	143 (39)	29 (8)
Стабилизация	146 (40)	165 (48)
Прогрессирование	57 (15)	102 (27)
Нет данных	20 (5)	50 (13)

Литература

1. Keane T., Gillatt D., Evans C. P., Tubaro A., Current and future trends in treatment of renal cancer. Eur Urol 2007; Suppl 6: 374-384.
2. В.И.Чиссов, В.В.Старинский, Г.В.Петрова, Злокачественные новообразования в России в 2007 году, Москва, 2008 год.
3. Herbert T. Cohen, M.D., and Francis J. McGovern, M.D., Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2005; 353:2477-2490
4. Hamdy F.C. Management of urologic malignancies, 2002, N Engl J Med. - P. 325-329.
5. B. Ljungberg, D.C. Hanbury, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders, J-J. Patard, I.C. Sinescu, Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2007
6. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. Semin Oncol 1995;22:42-60.
7. Tim Eisen, Tim Christmas, Clinical progress in Renal Cancer Edited, London, 2007
8. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. - 1999. - Vol.17, N.8. - P. 2530-2540.
9. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol.20, N.1. - P. 289-296.
10. Mulders P., Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. Eur Urol 2008; Suppl 7: 579-584.
11. М.Ф.Трапезникова, П.А.Глыбин, А.П.Морозов, и соавт., Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке, журнал «Онкоурология» №4, 2008, стр.82-87.
12. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24:16-24.
13. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Jama. 2006;295:2516-2524.
14. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J et al, Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. J Urol. 2007;178:1883-7.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:115-124.

16. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN-?) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol.* 2008;26(Suppl.):256s. Abstr.5024.
17. Motzer RJ, Michaelson MD, Hutson TE. Sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: updated efficacy and safety results and further analysis of prognostic factors. *Eur J Cancer Suppl.* 2007; 5: 301-Abstr. 4509.